

(19)

Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11)

EP 0 432 694 B1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:  
29.05.1996 Patentblatt 1996/22

(21) Anmeldenummer: 90123696.8

(22) Anmeldetag: 10.12.1990

(51) Int Cl. 6: C07D 217/26, A61K 31/47,  
C07D 303/36, C07D 401/06,  
C07D 405/06, C07D 497/10,  
C07D 209/48, C07C 247/02

### (54) Aminoalkohole

Aminoalcohols

Aminoalcohols

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK FR GB IT LI LU NL SE

(30) Priorität: 11.12.1989 GB 8927915

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
19.06.1991 Patentblatt 1991/25

(60) Teilanmeldung: 95102405.8

(73) Patentinhaber: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG  
CH-4002 Basel (CH)

(72) Erfinder:

- Parkes, Kevin Edward Burdon  
Letchworth, Herts (GB)
- Redshaw, Sally  
Stevenage, Herts (GB)
- Thomas, Gareth John  
Oaklands, Welwyn, Herts (GB)

(74) Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al  
Lederer, Keller & Riederer  
Patentanwälte  
Prinzregentenstrasse 16  
80538 München (DE)

(56) Entgegenhaltungen:

- TETRAHEDRON LETTERS, Band 25, Nr. 51, 1984, Seiten 5899-5902, Pergamon Press Ltd, GB; M. BESSODES et al.: "Enantiospecific synthesis of the immunopotentiators erythro-9 (2-hydroxy-3-nonyl) hypoxanthines and the threo-diastereomers"
- JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, 1988, Seiten 445-448, Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, DE; J. MULZER et al.: "Synthesis of diastereomerically and enantiomerically pure (3S,4S)-statine from (R)-2,3-O-isopropylidene-glyceraldehyde"
- JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Band 52, Nr. 8, August 1987, pages 1487-1492, American Chemical Society, Washington DC, US; J.R. LULY et al.: "A synthesis of protected aminoalkyl epoxides from alpha-amino acids"

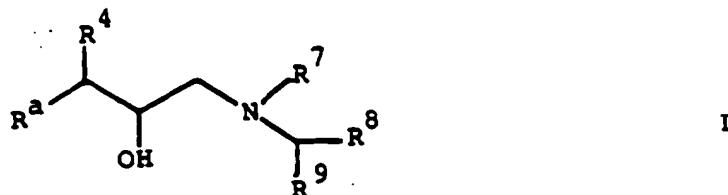
EP 0 432 694 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingereicht, wenn die Einspruchsentrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Alkohole. Insbesondere betrifft sie neue Alkohole, ein Verfahren zu deren Herstellung sowie neue Zwischenprodukte in dem genannten Verfahren.

5 Die erfindungsgemäßen neuen Alkohole sind Verbindungen der allgemeinen Formel

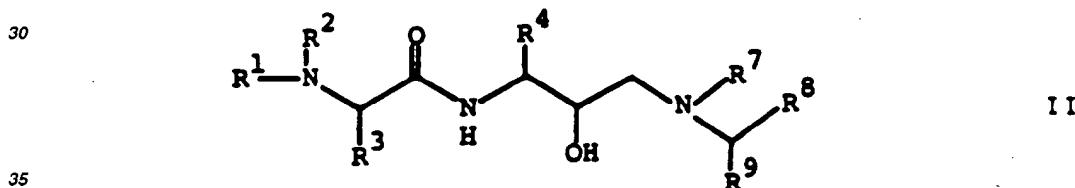


15 worin R<sup>a</sup> Azido oder Phthalimido, R<sup>4</sup> Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder Aralkyl und R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> zusammen eine Trimethylen- oder Tetramethylengruppe bedeuten, welche gegebenenfalls durch Hydroxy, Alkoxy carbonylamino oder Acylamino substituiert ist oder in welcher eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -NH-, -N(Alkoxy carbonyl)-, -N(Acyl)- oder -S- ersetzt ist oder welche einen anellierten Cycloalkan-, aromatischen oder heteroaromatischen Ring trägt, und R<sup>9</sup> Alkoxy carbonyl, Monoalkyl carbamoyl, Monoaralkyl carbamoyl, Monoaryl carbamoyl oder eine Gruppe der Formel

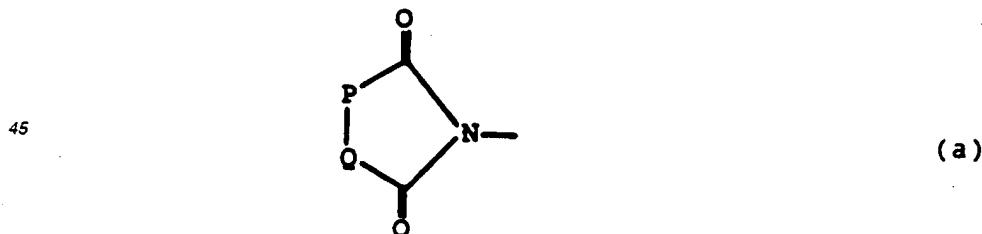


25 bedeutet, in welcher R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> je Alkyl bedeuten.

Die Alkohole der Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte in chemischen Synthesen. Beispielsweise können sie in der weiter unten genauer beschriebenen Weise in Aminosäurederivate der nachstehenden Formel übergeführt werden



35 worin R<sup>1</sup> Alkoxy carbonyl, Aralkoxy carbonyl, Alkanoyl, Cycloalkyl carbonyl, Aralkanoyl, Aroyl, Heterocydyl carbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Monoaralkyl carbamoyl, Cinnamoyl oder  $\alpha$ -Aralkoxy carbonyl amino alkanoyl und R<sup>2</sup> Wasserstoff oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, eine cyclische Imidgruppe der Formel



45 in welcher P und Q zusammen ein aromatisches System bedeuten, und R<sup>3</sup> Alkyl, Cydoalkyl, Aryl, Aralkyl, Heterocydyl alkyl, Cyanoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Carbamoylalkyl oder Alkoxy carbonyl alkyl bedeuten und R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen.

Diese Aminosäurederivate besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere hemmen sie Proteasen viralen Ursprungs und können zur Prophylaxe oder Behandlung viraler Infektionen verwendet werden, insbesondere solcher Infektionen, die durch HIV und andere Retroviren verursacht werden (vgl. Britische Patentanmeldung Nr. 8908035).

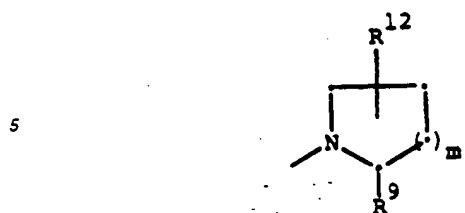
Der in der vorliegenden Beschreibung verwendete Ausdruck "Alkyl" - allein oder in Kombination - betrifft geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit maximal 8, vorzugsweise maximal 4, Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Aethyl, n-

Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen. Der Ausdruck "Alkoxy" - allein oder in Kombination - betrifft eine Alkyläthergruppe, in welcher der Ausdruck "Alkyl" die oben angegebene Bedeutung besitzt, wie Methoxy, Aethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy und dergleichen. Der Ausdruck "Cycloalkylalkyl" betrifft eine weiter oben definierte Alkylgruppe, welche durch eine Cycloalkylgruppe mit 3-8, vorzugsweise 3-6, Kohlenstoffatomen, wie Cycopropyl, Cyclobutyl, Cydopentyl, Cydohexyl und dergleichen, substituiert ist. Der Ausdruck "Aryl" - allein oder in Kombination - betrifft eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, welche durch Alkyl, Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Amino und dergleichen ein- oder mehrfach substituiert sein kann, wie Phenyl, p-Tolyl, 4-Methoxyphenyl, 4-tert.Butoxyphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl etc. Der Ausdruck "Aralkyl" - allein oder in Kombination - betrifft eine Alkylgruppe wie sie oben definiert ist, in der ein Wasserstoffatom durch eine weiter oben definierte Arylgruppe ersetzt ist, wie Benzyl, 2-Phenyläthyl und dergleichen. Der Ausdruck "Aralkoxycarbonyl" - allein oder in Kombination - betrifft eine Gruppe der Formel -C(O)-O-Aralkyl, in welcher der Ausdruck "Aralkyl" die oben angegebene Bedeutung besitzt, wie Benzylloxycarbonyl etc. Der Ausdruck "Alkanoyl" - allein oder in Kombination - betrifft eine Acylgruppe, welche von einer Alkanocarbonsäure abgeleitet ist, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeryl, 4-Methylvaleryl etc. Der Ausdruck "Cycloalkylcarbonyl" betrifft eine Acylgruppe, welche von einer monocyclischen oder verbrückten Cycloalkancarbonsäure abgeleitet ist, wie Cyclopropancarbonyl, Cyclohexancarbonyl, Adamantancarbonyl etc., oder welche von einer benz-anellierten monocyclischen, gegebenenfalls durch beispielsweise Alkanoylamino substituierten Cycloalkancarbonsäure abgeleitet ist, wie 1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphthoyl, 2-Acetamido-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoyl. Der Ausdruck "Aralkanoyl" betrifft eine Acylgruppe, welche von einer Aryl- substituierten Alkanocarbonsäure abgeleitet ist, wie Phenylacetyl, 3-Phenylpropionyl(hydrocinnamoyl), 4-Phenylbutyryl, (2-Naphthyl)acetyl, 4-Chlorhydrocinnamoyl, 4-Aminohydrocinnamoyl, 4-Methoxyhydrocinnamoyl etc. Der Ausdruck "Aroyl" betrifft eine Acylgruppe, welche von einer aromatischen Carbonsäure abgeleitet ist, beispielsweise einer gegebenenfalls substituierten Benzoe- oder Naphthoësäure, wie Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Carboxybenzoyl, 4-(Benzylloxycarbonyl)benzoyl, 1-Naphthoyl, 2-Naphthoyl, 6-Carboxy-2-naphthoyl, 6-(Benzylloxycarbonyl)-2-naphthoyl, 3-Benzylxy-2-naphthoyl, 3-Hydroxy-2-naphthoyl, 3-(Benzylxyformamido)-2-naphthoyl etc. Der Heterocycliteil einer Heterocyclylcarbonyl- oder Heterocyclalkylgruppe ist ein gesättigter, teilweise ungesättigter oder aromatischer monocyclischer, bicyclischer oder tricyclischer Heterocyclus, welcher ein oder mehrere Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome als Heteroatome enthält und welcher gegebenenfalls an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Oxo etc. und/oder an einem sekundären Stickstoffatom (d.h. -NH-) durch Alkyl, Aralkoxycarbonyl, Alkanoyl, Phenyl oder Phenylalkyl oder an einem tertiären Stickstoffatom (d.h. =N-) durch Oxo substituiert ist und über ein Kohlenstoffatom gebunden ist. Beispiele solcher Heterocyclgruppen sind Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiamorpholinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, beispielsweise Imidazol-4-yl, 1-Benzylloxycarbonylimidazol-4-yl etc., Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Triazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolyl, beispielsweise 2-Indolyl etc., Chinolyl, beispielsweise 2-Chinolyl, 3-Chinolyl, 1-Oxido-2-chinolyl etc., Isochinolyl, beispielsweise 1-Isochinolyl, 3-Isochinolyl etc., Tetrahydrochinolyl, beispielsweise 1,2,3,4-Tetrahydro-2-chinolyl etc., 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolyl, beispielsweise 1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-isochinolyl etc., Chinoxalinyl,  $\beta$ -Carbolinyl und dergleichen. Der Ausdruck "Halogen" betrifft Fluor, Chlor, Brom und Jod.

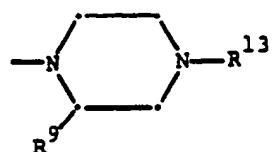
Eine Cinnamoylgruppe R<sup>1</sup> kann unsubstituiert sein oder am Phenylring einen oder mehrere Substituenten aus Alkyl, Alkoxy, Halogen, Nitro und dergleichen tragen.

Das durch P und Q bezeichnete aromatische System in der oben angegebenen Formel (a) kann monocyclisch, beispielsweise 1,2-Phenylen oder Thienylen, oder polycyclisch, beispielsweise 1,2-Naphthylen, 2,3-Naphthylen, 1,8-Naphthylen, 2,3-Anthrylen etc., und unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Substituenten aus Alkyl, Alkoxy, Halogen und dergleichen substituiert sein.

Wie oben erwähnt kann eine durch R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bezeichnete Trimethylen- oder Tetramethylengruppe durch eine Hydroxygruppe, eine Alkoxy carbonylaminogruppe, beispielsweise tert.Butoxycarbonyl amino, oder eine Acylaminogruppe, d.h. eine Alkanoylamino-, Cycloalkylcarbonylamino-, Aralkanoylamino- oder Aroylaminogruppe, substituiert sein. Alternativ kann auch eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe der mit R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bezeichneten Trimethylen- oder Tetramethylengruppe durch -NH-, -N(Alkoxy carbonyl)-, beispielsweise -N(tert.Butoxycarbonyl)-, -N(Acyl)- oder -S- ersetzt sein. Wenn eine durch R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bezeichnete Trimethylen- oder Tetramethylengruppe einen anellierten Cycloalkanring trägt, so kann dieser beispielsweise ein Cycloalkanring mit 3-6 Kohlenstoffatomen, wie Cyclopantan, Cyclohexan oder dergleichen, sein, und wenn die Trimethylen- oder Tetramethylengruppe einen anellierten aromatischen oder heteroaromatischen Ring trägt, so kann dieser beispielsweise ein Berzol-, Indol- oder Thiophenring sein, welcher gegebenenfalls an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch Halogen, Alkyl, Alkoxy etc. substituiert sein kann. So kann -N(R<sup>7</sup>)-CH(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) beispielsweise eine der folgenden Gruppen bedeuten:



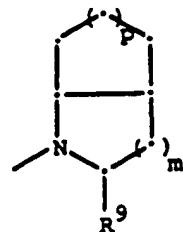
10 (c)



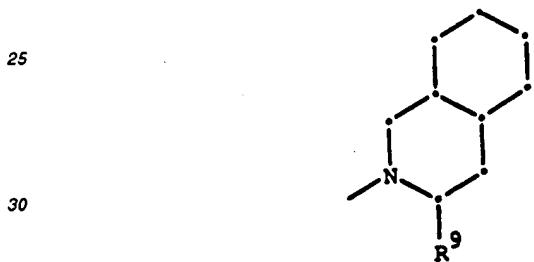
(d)



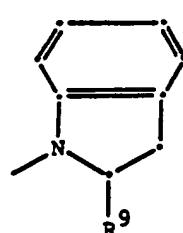
20 (e)



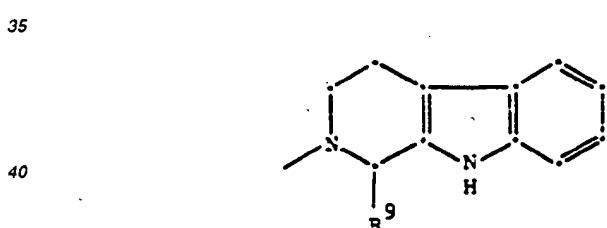
(f)



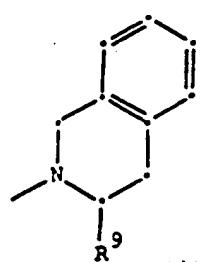
30 (g)



(h)



and



(j)

45 worin R<sup>9</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzt, R<sup>12</sup> Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy carbonylamino oder Acylamino, R<sup>13</sup> Wasserstoff, Alkoxy carbonyl oder Acyl und m und p je 1 oder 2 bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome und können deshalb in Form von optisch reinen Diastereomeren, Gemischen von Diastereomeren, diastereomeren Racematen oder Gemischen von diastereomeren Racematen vorliegen. Die vorliegende Erfindung umfasst alle diese Formen.

50 In der obigen Formel I bedeutet R<sup>a</sup> vorzugsweise Phthalimido. R<sup>4</sup> bedeutet vorzugsweise Aralkyl, insbesondere Benzyl. -N(R<sup>7</sup>)-CH(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) bedeutet vorzugsweise eine Gruppe der obigen Formel (g), worin R<sup>9</sup> Monoalkylcarbamoyl bedeutet, insbesondere tert. Butylcarbamoyl.

Aus dem obigen folgt, dass besondere bevorzugte Verbindungen der Formel I solche sind, worin R<sup>a</sup> Phthalimido, R<sup>4</sup> Benzyl und -N(R<sup>7</sup>)-CH(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) eine Gruppe der Formel (g) bedeuten, worin R<sup>9</sup> tert. Butylcarbamoyl bedeutet.

55 N-tert. Butyl-decahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-phthalimidobutyl](4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid ist ein ganz besonders bevorzugter Alkohol der obigen Formel I.

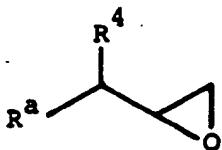
2-[3(S)-Azido-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-N-tert. butyl-decahydro(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid ist ein

weiteres Beispiel einer Verbindung der obigen Formel I.

Die Alkohole der obigen Formel I können erfindungsgemäß hergestellt werden, indem man

(a) ein Epoxid der allgemeinen Formel

5

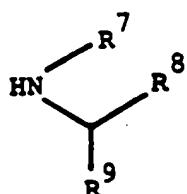


III

10

worin R<sup>a</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

15



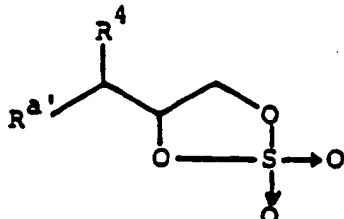
IV

20

worin R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt, oder

(b) zur Herstellung eines Alkohols der Formel I, worin R<sup>a</sup> Azido bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel

25



V

30

worin R<sup>a</sup>'Azido bedeutet und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der obigen Formel IV umsetzt.

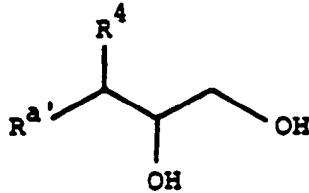
Die Umsetzung eines Epoxids der Formel III mit einer Verbindung der Formel IV gemäß Verfahrensvariante (a) wird zweckmäßig in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkanol, z.B. Methanol etc., Dimethylformamid oder dergleichen und erhöhte Temperatur durchgeführt, zweckmäßig bei ungefähr 60°C bis ungefähr 120°C.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel IV gemäß Verfahrensvariante (b) wird zweckmäßig in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem Aether, z.B. Tetrahydrofuran etc., und bei ungefähr Raumtemperatur durchgeführt.

Die Epoxide der Formel III, worin R<sup>4</sup> Hexyl worin R<sup>a</sup> Azido ist und worin R<sup>4</sup> Isobutyl worin R<sup>a</sup> Phthalimido ist, sind bekannt.

Die restlichen in Verfahrensvariante (a) als Ausgangsstoffe eingesetzten Epoxide der Formel III sind neu und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die Epoxide der Formel III, worin R<sup>a</sup> Azido bedeutet, können hergestellt werden, indem man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel

45

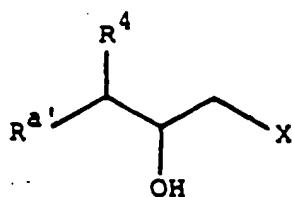


VI

50

worin R<sup>a</sup>' und R<sup>4</sup> die obige Bedeutung besitzen, in bekannter Weise in eine Verbindung der allgemeinen Formel

55



VII

worin  $\text{R}^a'$  und  $\text{R}^4$  die oben angegebene Bedeutung besitzen und  $\text{X}$  eine Abgangsgruppe, wie ein Halogenatom, z.B. Chlor oder Brom, eine Alkansulfonyloxygruppe, z.B. Methansulfonyloxy etc., oder eine aromatische Sulfonyloxygruppe, z.B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 2,4,6-Trisopropylbenzolsulfonyloxy etc., bedeutet, überführt und die erhaltene Verbindung der Formel VII in ebenfalls bekannter Weise, beispielsweise durch Behandeln mit einem Alkalimetallhydroxid in einem Alkanol, wie Kaliumhydroxid in Aethanol, zum erwünschten Epoxid der Formel m cyclisiert.

10 Die Verbindungen der Formel VII sind neu. Andererseits sind die Verbindungen der Formel VI bekannt oder Analoga davon, welche in Analogie zur Herstellung der bekannten Verbindungen hergestellt werden können. Darüberhinaus enthalten die nachfolgenden Beispiele eine detaillierte Beschreibung einer alternativen Methode zur Herstellung gewisser Verbindungen der Formel VI.

15 Die Epoxide der Formel III, worin  $\text{R}^a$  Phthalimido bedeutet, können beispielsweise hergestellt werden wie dies im nachstehenden Reaktionsschema I veranschaulicht ist, in welchem  $\text{R}^a$  Phthalimido bedeutet,  $\text{R}^4$  die oben angegebene Bedeutung besitzt und Y Alkylsulfonyl und Z' eine durch Hydrolyse entfernbare Hydroxyschutzgruppe, beispielsweise Tetrahydropyanyl, bedeuten.

25

30

35

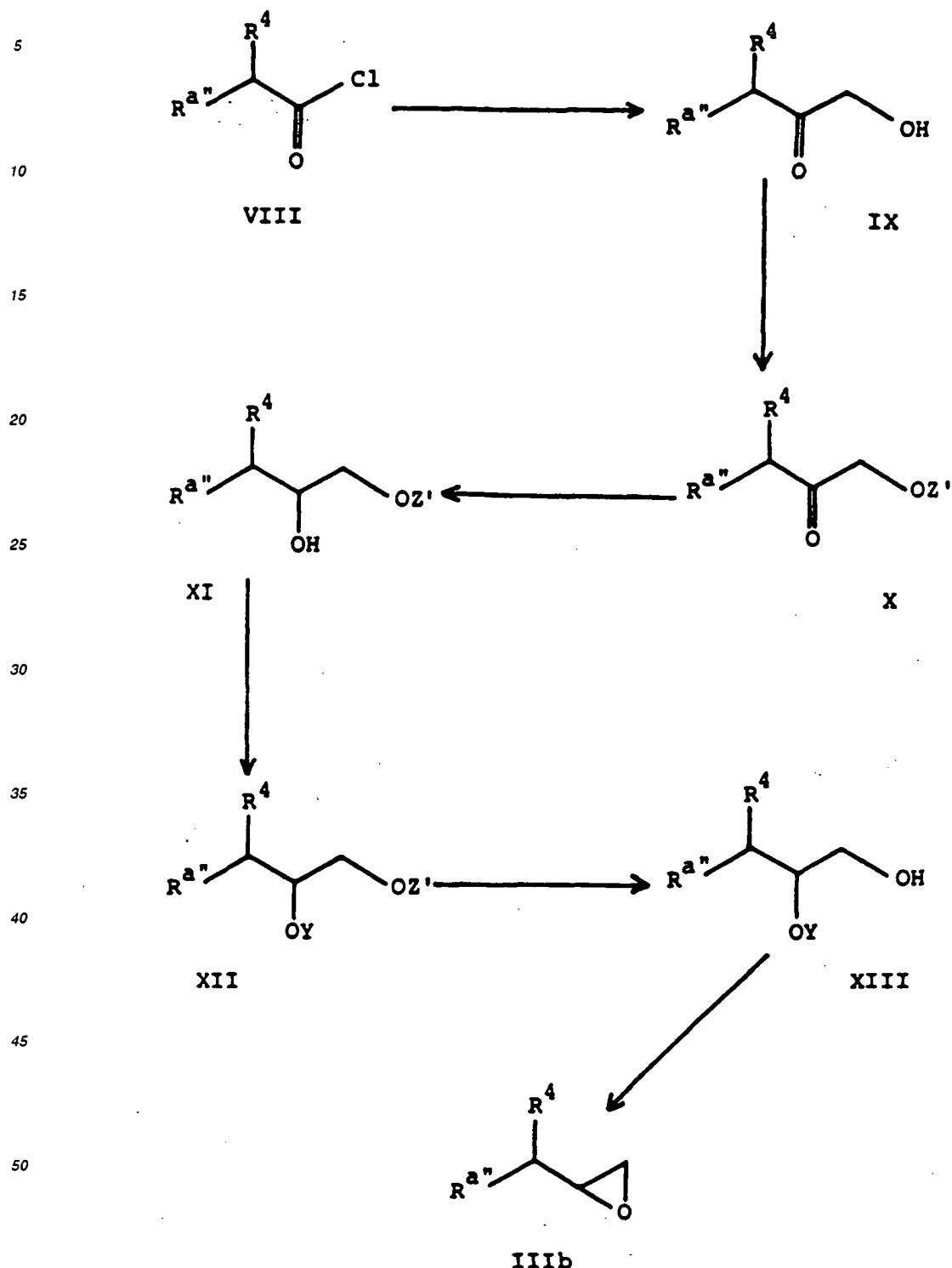
40

45

50

55

### Reaktionsschema I



55 Im ersten Schritt des Reaktionsschemas I wird eine Verbindung der Formel VIII mit einem Tris(trialkylsilyloxy)äthylen, wie Tris(trimethylsilyloxy)äthylen, zweckmäßig bei erhöhter Temperatur, wie etwa 90°C bis ungefähr 100°C, zu einer Verbindung der Formel IX umgesetzt. Diese Verbindung wird dann an der Hydroxygruppe in bekannter Weise

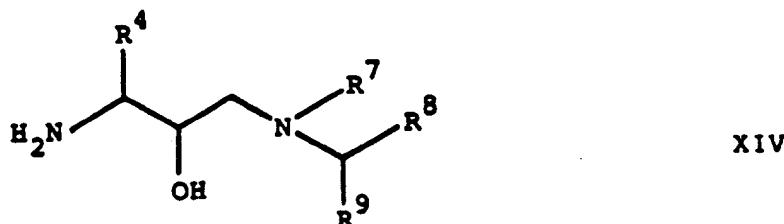
geschützt, beispielsweise durch Umsetzen mit Dihydropyran, und die erhaltene Verbindung der Formel X wird dann in ebenfalls bekannter Weise an der Carbonylgruppe reduziert, beispielsweise mit Hilfe eines komplexen Metallhydrids, z.B. Natriumborhydrid etc. Die erhaltene Verbindung der Formel XI wird dann durch Umsetzen mit einem Alkansulfonylhalogenid, z.B. Methansulfonylchlorid, gemäß bekannten Methoden in eine Verbindung der Formel XII übergeführt, welche ihrerseits in bekannter Weise, z.B. mittels p-Toluolsulfonsäure, zu einer Verbindung der Formel XIII hydrolysiert wird. Eine Verbindung der Formel XIII wird dann schliesslich in ein Epoxid der Formel IIIb übergeführt, indem man diese mit einer Base wie einem Alkalimetallhydrid, z.B. Natriumhydrid, oder einem Alkalimetall-nieder-alkoxid, z.B. Kalium-tert.butoxid, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid etc., umsetzt.

Die Verbindungen der obigen Formel VIII sind bekannte Verbindungen oder Analoga davon, welche in ähnlicher Weise zur Herstellung der bekannten Verbindungen erhalten werden können, während die Verbindungen der Formeln IX bis XIII neu sind.

Die in den Verfahrensvarianten (a) und (b) als Ausgangsstoffe eingesetzten Verbindungen der Formel IV sind bekannte Verbindungen oder können leicht aus bekannten Verbindungen hergestellt werden, beispielsweise durch Ueberführen der Carboxylgruppe in einer entsprechenden Carbonsäure in die Gruppe R<sup>9</sup>.

Die in Verfahrensvariante (b) als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel V sind neu und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Sie können beispielsweise hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel VI mit Thionylchlorid umsetzt, wobei die Reaktion zweckmässig in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Tetrachlorkohlenstoff etc., und bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei der Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt wird, und das Reaktionsprodukt in bekannter Weise oxidiert. Die Oxidation wird zweckmässig mit Ruthenium(III)chlorid in Gegenwart eines Alkalimetallperjodates, z.B. Natriummetaperjodat, bei ungefähr Raumtemperatur durchgeführt. Das Reaktionsprodukt wird zweckmässig *in situ* oxidiert.

Wie bereits erwähnt können die Alkohole der Formel I in Aminosäurederivate der Formel II übergeführt werden, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Diese Ueberführung kann beispielsweise so durchgeführt werden, dass man die Phthalimido- oder Azidogruppe R<sup>a</sup> im Alkohol in eine Aminogruppe überführt und die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel



35 worin R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Säure der allgemeinen Formel



45 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen, oder einem reaktiven Derivat davon umsetzt.

Die Ueberführung der Phthalimido- oder Azidogruppe R<sup>a</sup> in einem Alkohol der Formel I in eine Aminogruppe kann nach bekannten Methoden erfolgen. So kann die Phthalimidogruppe durch Behandeln mit Hydrazin oder einem primären Amin, z.B. einem Alkylamin, wie Methylamin, und die Azidogruppe durch katalytische Hydrierung in die Aminogruppe übergeführt werden.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel XIV mit einer Säure der Formel XV oder einem reaktiven Derivat davon kann nach in der Peptidchemie bekannten Methoden durchgeführt werden. So wird, falls eine Säure der Formel XV verwendet wird, die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie Hydroxybenzotriazol und Dicyclohexylcarbodiimid, durchgeführt. Diese Reaktion erfolgt zweckmässig in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem Aether, z.B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran etc., oder Dimethylformamid, bei tiefer Temperatur, zweckmässig bei ungefähr -10°C bis ungefähr +5°C, insbesondere bei ungefähr 0°C. Geeignete reaktive Derivate der Säuren der Formel XV, welche verwendet werden können, sind beispielsweise die entsprechenden Säurehalogenide, z.B. Säurechloride, Säureanhydride, gemischte Anhydride, aktivierte Ester etc. Wenn ein reaktives Derivat verwendet wird, erfolgt die Reaktion zweckmässig in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem halogenierten aliph-

tischen Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan etc., oder einem Aether, z.B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran etc., und wo angezeigt, in Gegenwart einer organischen Base, z.B. N-Aethylmorpholin, Diisopropyläthylamin etc., bei tiefer Temperatur, zweckmässig bei ungefähr -10°C bis +5°C, insbesondere bei ungefähr 0°C.

Die Säuren der Formel XV und deren reaktive Derivate, soweit es nicht bekannte Verbindungen oder Analoga der bekannten Verbindungen sind, können in ähnlicher Weise wie die bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Herstellung der Alkohole der Formel I.

Beispiel 1

10 Eine Lösung von 4,39 g (15 mMol) 2(S)-[2-Phenyl-1(S)-phthalimidoäthyl]oxiran und 3,57 g (15 mMol) N-tert.Butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid in 30 ml Dimethylformamid wurde unter Röhren 10 Stunden auf 120°C erhitzt und danach 18 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderter Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml Aethylacetat gelöst, mit 30 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde aus Aethylacetat/n-Hexan kristallisiert, wobei 4,77 g N-tert.Butyl-decahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-phthalimidobutyl] (4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid in Form eines crèmefarbenen Festkörpers erhalten wurden, MS: m/e 532 [M+H]<sup>+</sup>.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2(S)-[2-Phenyl-1(S)-phthalimidoäthyl]oxiran wurde wie folgt hergestellt:

20 (i) Ein Gemisch von 134 g 3-Phenyl-2(S)-phthalimidopropionylchlorid und 269,7 g Tris(trimethylsilyloxy)äthylen wurde 5 Stunden bei 95°C gerührt. Weitere 54 g Tris(trimethylsilyloxy)äthylen wurden zugegeben, und das Reaktionsgemisch weitere 1,5 Stunden bei 95°C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde danach mit 435 ml Dioxan und 174 ml 0,6N Salzsäure versetzt, und das erhaltene Gemisch 30 Minuten auf 85°C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde mit Natriumchlorid gesättigt und danach mit Diäthyläther extrahiert. Die Aetherlösungen wurden mit wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und eingedampft. Der erhaltene leicht gelbliche Festkörper wurde aus Aethylacetat/n-Hexan kristallisiert, wobei 103 g N-[1(S)-Benzyl-3-hydroxy-2-oxopropyl]phthalimid als weißer Festkörper erhalten wurden, MS: m/e 310 [M+H]<sup>+</sup>.

30 (ii) 100 ml 4N Salzsäure in Aethylacetat wurden tropfenweise unter Röhren zu einer Suspension von 120,4 g N-[1(S)-Benzyl-3-hydroxy-2-oxopropyl]phthalimid in 355 ml Dihydropyran gegeben. Nach 20 Minuten wurde das Gemisch mit 500 ml Aethylacetat verdünnt, mit Natriumbicarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen und eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 3,9 l wässrigem Tetrahydrofuran (10%) gelöst, und die Lösung unter Zugabe von 7,36 g Natriumborhydrid bei -10°C bis -7°C gerührt. Nach 20-minütigem Röhren bei -7°C erwärmte man das Gemisch auf 0°C, gab weitere 7,36 g Natriumborhydrid zu und rührte das Gemisch weitere 5 Minuten bei 0°C. Das Reaktionsgemisch wurde danach mit 1 l Wasser verdünnt, und der pH-Wert durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf 6 eingestellt. Das Tetrahydrofuran wurde durch Abdampfen entfernt, und die zurückbleibende wässrige Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Natriumchloridlösung gewaschen und eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 1,1 l Pyridin gelöst, und die Lösung unter Zugabe von 89 g Methansulfonylchlorid bei 20°C gerührt. Das Gemisch wurde danach weitere 50 Minuten gerührt und dann auf 2 kg zerkleinertes Eis gegossen. Das Gemisch wurde durch Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure auf pH 2 eingestellt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Natriumchloridlösung gewaschen und eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 1 l Aethanol gelöst und mit 11 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei 20°C gerührt und danach weitere 20 Minuten bei 0°C. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Diäthyläther gewaschen, wobei 38,57 g N-[1(S)-Benzyl-3-hydroxy-2(R)-(methylsulfonyloxy)propyl]phthalimid als weißer Festkörper erhalten wurden, MS: m/e 389 [M]<sup>+</sup>.

50 (iii) 2,16 g N-[1(S)-Benzyl-3-hydroxy-2(R)-(methylsulfonyloxy)propyl]phthalimid wurden zu einer gerührten Suspension von 200 mg Natriumhydrid (80%ige Dispersion in Mineralöl) in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben, und das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 20°C gerührt. Weitere 100 mg Natriumhydrid wurden zugegeben, und das Röhren für 3,5 Stunden fortgesetzt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan und Wasser verdünnt, und der pH-Wert der wässrigen Phase durch Zugabe von 2M Salzsäure auf 7 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung von Aethylacetat/n-Hexan (1:2) als Eluierungsmittel an Silicagel chromatographiert, wobei man 0,67 g 2(S)-[2-Phenyl-1(S)-phthalimidoäthyl]oxiran als weißen Festkörper erhielt, MS: m/e 294 [M+H]<sup>+</sup>.

Das als Ausgangsmaterial verwendete N-tert.Butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid wurde wie folgt hergestellt:

i) Eine Suspension von 12,676 g (71,6 mMol) 1,2,3,4-Tetrahydro-3(S)-isochinolincarbonsäure (Chem. Pharm. Bull. 1983, 31, 312) in 200 ml 90%iger Essigsäure wurde bei 80°C und unter einem Druck von 140 Atmosphären über 5% Rhodium auf Kohlenstoff 24 Stunden hydriert. Man liess danach das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und filtrierte den Katalysator ab. Das Filtrat wurde zu einem Gummi eingedampft, welcher in 10 ml Aethylacetat gelöst und unter starkem Rühren langsam zu 100 ml Diisopropyläther gegeben wurde. Dabei entstand ein harzartiger Niederschlag. Die überstehende Lösung wurde durch Dekantieren entfernt, und der Niederschlag mit heißem Aethylacetat extrahiert. Diese heiße Lösung wurde unter starkem Rühren zu einem Gemisch von 150 ml Diäthyläther/Diiso-propyläther (1:1) unter Bildung eines leicht grauen Festkörpers gegossen, welcher abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet wurde. Auf diese Weise wurden 5,209 g eines Gemisches von

10 Decahydroisochinolin-3(S)-carbonsäuren erhalten, welches zur Hauptsache (ungefähr 65%) aus dem 4aS,8aS-Isomeren bestand, zusammen mit den 4aR,8aR-Isomeren (ungefähr 25%) und ungefähr 10% der trans-Isomeren, MS: m/e 184 [M+H]<sup>+</sup>.

15 (ii) 9,036 g (49,4 mMol) des oben genannten Gemisches der Decahydroisochinolin-3(S)-carbonsäuren wurden in 50 ml (50 mMol) 1M Natriumhydroxidlösung gelöst, und die erhaltene Lösung auf 0°C gekühlt. 7,40 ml (51,87 mMol) Benzylchloroformat und 58,7 ml (58,7 mMol) 1M Natriumhydroxidlösung wurden über einen Zeitpunkt von 1 Stunde tropfenweise zugegeben, wobei die Temperatur durch Kühlen auf 0-5°C gehalten wurde. Das Gemisch wurde dann 2 Stunden weitergeführt, wobei man während dieser Zeit das Gemisch auf Raumtemperatur aufwärmen liess. 100 ml Diäthyläther wurden zugegeben, und das Gemisch filtriert, wobei das unlösliche R,R-Isomere entfernt wurde. Die wässrige Phase des Filtrats wurde abgetrennt und durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf pH 1,5-2 eingestellt, wobei sich ein Oel abschied. Das Gemisch wurde zweimal mit je 100 ml Aethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zu einem Oel eingedampft. Dieses Oel wurde in 35 ml Aethylacetat gelöst, und 2,85 ml (25 mMol) Cyclohexylamin wurden dazugegeben. Der weisse Niederschlag wurde abfiltriert und lieferte nach einigen fraktionierten Umkristallisationen aus Methanol/Aethylacetat 2,38 g des Cydohexylaminsalzes von 2-(Benzylloxycarbonyl)-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carbonsäure, MS: m/e 318 [M+H]<sup>+</sup>.

20 (iii) 2,384 g des Cydohexylaminsalzes von 2-(Benzylloxycarbonyl)-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carbonsäure wurden zwischen 50 ml Aethylacetat und 50 ml 10%iger Zitronensäurelösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, filtriert und eingedampft, wobei 1,87 g 2-(Benzylloxycarbonyl)-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carbonsäure in Form eines farblosen Gummis erhalten wurden, MS: m/e 318 [M+H]<sup>+</sup>.

25 (iv) Eine Lösung von 0,634 g (2,0 mMol) 2-(Benzylloxycarbonyl)-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carbonsäure in 6 ml Dimethoxyäthan wurde mit 0,23 g (2,0 mMol) N-Hydroxysuccinimid und 0,412 g (2,0 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Das Gemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Gemisch abfiltriert, und das Filtrat eingedampft, wobei 0,879 g des N-Hydroxysuccinimidesters der oben genannten Säure in Form eines leicht gelblichen Oel erhalten wurde. Eine Lösung von 0,828 g (2,0 mMol) des obigen N-Hydroxysuccinimidesters in 5 ml Dichlormethan wurde gerührt, auf 0°C abgekühlt und mit 0,219 g (3,0 mMol) tert. Butylamin versetzt. Das Gemisch wurde zunächst 2 Stunden bei 0°C und danach 4,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann nacheinander mit 2M Salzsäure, Natriumcarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Diäthyläther gelöst und filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, wobei man 0,712 g 2-(Benzylloxycarbonyl)-N-tert.butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid in Form eines leicht gelblichen Glases erhielt, MS: m/e 373 [M+H].

30 (v) Eine Lösung von 0,689 g (1,85 mMol) 2-(Benzylloxycarbonyl)-N-tert.butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid in 20 ml Aethanol wurde in Gegenwart von 0,01 g 10%igem Palladium auf Kohle bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck während 18 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, und das Lösungsmittel abgedampft, wobei 1,85 mMol N-tert.Butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid als klares Oel erhalten wurden, MS: m/e 239 [M+H]<sup>+</sup>, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

#### Beispiel 2

35 Ein Gemisch von 0,378 g (2 mMol) 2(S)-[1(S)-Azido-2-phenyläthyl]oxiran und 0,476 g (2 mMol) N-tert.Butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid in 10 ml Aethanol wurde unter Rühren 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt und danach 18 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, und der erhaltene leicht gelbe Festkörper aus Aethylacetat/n-Hexan (1:1) kristallisiert, wobei

man 0,593 g eines weissen Festkörpers erhielt. Umkristallisation aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch lieferte 0,165 g 2-[3(S)-Azido-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-N-tert.butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid, MS: m/e 428 [M+H]<sup>+</sup>.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2(S)-[1(S)-Azido-2-phenyläthyl]oxiran wurde wie folgt hergestellt:

5 (i) 4,34 g (0,02 Mol) (2R,3R)-2-Benzylxybutan-1,3,4-triol wurden in einem Gemisch von 3,4 g (0,02 Mol) 1-Cyclohexenyloxytrimethylsilan und 40 ml Diäthyläther suspendiert. 2 Tropfen konzentrierte Salzsäure wurden zugegeben, und das Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann eingedampft, wobei 5,65 g  $\beta$ (R)-Benzylxy-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2(R)-äthanol in Form eines farblosen viskosen Oels erhalten wurden, MS: m/e 292 [M]<sup>+</sup>.

10 (ii) 15,0 g Pyridiniumchlorchromat und 10,0 g zerkleinertes 3A Molekularsieb wurden zu einer Lösung von 5,50 g (0,019 Mol)  $\beta$ (R)-Benzylxy-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2(R)-äthanol in 200 ml Dichlormethan gegeben. Das Gemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 200 ml Diäthyläther verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, wobei 4,30 g  $\alpha$ (S)-Benzylxy-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2(R)-acetaldehyd erhalten wurden, welche ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurden.

15 (iii) Eine Lösung von 4,30 g (0,015 Mol)  $\alpha$ (S)-Benzylxy-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2(R)-acetaldehyd in 50 ml wasserfreiem Diäthyläther wurde auf -8°C gekühlt und innerhalb 1 Stunde tropfenweise mit 15 ml einer 2M Lösung von Phenylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran versetzt. Man rührte das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei -5°C, liess es danach auf Raumtemperatur erwärmen und goss es in 50 ml einer 10%igen Ammoniumchloridlösung. Das Gemisch wurde zweimal mit je 100 ml Aethylacetat extrahiert. Die Aethylacetatextrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Eluierungsmittel an Silicagel flash-chromatographiert. Auf diese Weise wurden 2,47 g  $\beta$ (R)-Benzylxy- $\alpha$ (RS)-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2(R)-äthanol in Form eines farblosen Gummis erhalten, MS (C.I.): m/e 369 [M+H]<sup>+</sup>.

20 (iv)(a) Eine Lösung von 130 mg (0,35 mMol)  $\beta$ (R)-Benzylxy- $\alpha$ (RS)-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2(R)-äthanol in 3 ml Essigsäure wurde über 10% Palladium auf Kohle unter einem Druck von ungefähr 4,1 Atmosphären 2 Tage hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, und das Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von 2% Methanol in Dichlormethan als Eluierungsmittel gereinigt. So wurden 60 mg  $\alpha$ (R)-Benzyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2(R)-methanol in Form eines farblosen Oels erhalten, MS: m/e 262 [M]<sup>+</sup>..

25 (iv)(b) Eine Lösung von 80 mg (0,22 mMol)  $\beta$ (R)-Benzylxy- $\alpha$ (RS)-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]-2(R)-äthanol und 50 mg (0,49 mMol) Essigsäureanhydrid in 1 ml Pyridin wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden durch Abdampfen entfernt, wobei 80 mg  $\beta$ (R)-Benzylxy- $\alpha$ (RS)-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2(R)-äthylacetat als farbloses Oel erhalten wurden, MS: m/e 410 [M]<sup>+</sup>.

30 35 Eine Lösung von 80 mg  $\beta$ (R)-Benzylxy- $\alpha$ (RS)-phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]-2(R)-äthylacetat in 3 ml Essigsäure wurde über 10% Palladium auf Kohle unter einem Druck von ungefähr 4,8 Atmosphären 2 Tage hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, und das Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt wurde an Silicagel unter Verwendung von 2% Methanol in Dichlormethan als Eluierungsmittel flash-chromatographiert. So wurden 33 mg  $\alpha$ (R)-Benzyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2(R)-methanol in Form eines farblosen Oels erhalten, MS: m/e 262 [M]<sup>+</sup>.

40 45 (v) Ein Gemisch von 65 mg (0,25 mMol)  $\alpha$ (R)-Benzyl-1,4-dioxaspiro[4,5]-decan-2(R)-methanol, 65 mg (0,28 mMol) Triphenylphosphin und 80 mg (1,2 mMol) Natriumazid in 1 ml Dimethylformamid wurde auf 0°C gekühlt und mit 83 mg (0,25 mMol) Kohlenstofftetrabromid versetzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. 0,5 ml Methanol wurde zugegeben, und das Gemisch 15 Minuten gerührt und danach zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen 10 ml Aethylacetat und 10 ml Wasser verteilt, die organische Phase abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von 20% Aethylacetat in n-Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. So wurden 48 mg 2(S)-[1(S)-Azido-2-phenyläthyl]-1,4-dioxaspiro[4,5]decan als farbloses Oel erhalten, MS (C.I.): m/e 260 [M+H-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

50 55 (vi) Eine Lösung von 138 mg (0,48 mMol) 2(S)-[1(S)-Azido-2-phenyläthyl]-1,4-dioxaspiro[4,5]decan in einem Gemisch von 8 ml Essigsäure und 2 ml Wasser wurde bei 100°C 2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand zwischen 15 ml Aethylacetat und 10 ml gesättigter Natriumbicar-

bonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei 85 mg eines weissen Festkörpers erhalten wurden. Dieser wurde in 5 ml 10% Aethylacetat in n-Hexan suspendiert, 15 Minuten gerührt und abfiltriert, wobei 34 mg 3(S)-Azido-4-phenyl-1,2(S)-butandiol in Form eines weissen Festkörpers erhalten wurden, Schmelzpunkt 83-84°C.

5 (vii) 1,05 g (5,5 mMol) p-Toluolsulfonylchlorid wurden zu einer Lösung von 0,95 g (4,6 mMol) 3(S)-Azido-4-phenyl-1,2(S)-butandiol und 30 mg 4-Dimethylaminopyridin in einem Gemisch von 30 ml Dichlormethan und 5 ml Pyridin gegeben. Die erhaltene Lösung wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der ölige Rückstand zwischen Wasser und Aethylacetat verteilt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Aethylacetat rückextrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 10%iger wässriger Schwefelsäure und Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Reinigung des Rohprodukts durch Flash-Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von n-Hexan/Aethylacetat (3:1) als Eluierungsmittel lieferte 1,37 g 3(S)-Azido-4-phenyl-1-(p-toluolsulfonyloxy)-2(S)-butanol in Form eines viskosen Oel, MS: m/e 362 [M+H]<sup>+</sup>.

10 15 (viii) Eine Lösung von 280 mg (5 mMol) Kaliumhydroxid in 10 ml Aethanol wurde zu einer Lösung von 1,37 g (3,8 mMol) 3(S)-Azido-4-phenyl-1-(p-toluolsulfonyloxy)-2(S)-butanol in 50 ml Aethanol gegeben, und das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde danach zur Trockene eingedampft, und der Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan rückextrahiert. 20 Die organischen Phasen wurden vereinigt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei ein Oel erhalten wurde, welches durch Flash-Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von n-Hexan/Aethylacetat (4:1) als Eluierungsmittel gereinigt wurde. So erhielt man 0,47 g 2(S)-[1(S)-Azido-2-phenyläthyl]oxiran, MS: m/e 189 [M]<sup>+</sup>.

25 Beispiel 3

Eine Lösung von 237 mg (1 mMol) N-tert. Butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid und 300 mg (1,1 mMol) 4(S)-[1(S)-Azido-2-phenyläthyl]-1,3,2-dioxathiolan-2,2-dioxid in 10 ml Tetrahydrofuran wurde unter einer Argonatmosphäre 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich während dieser Zeit etwas weisser Niederschlag bildete. Das Gemisch wurde zu einem weissen Puder eingedampft, welcher in einer 10%igen Lösung von Schwefelsäure in 70%igem wässrigem Methanol aufgenommen und 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt wurde. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit 10%iger wässriger Natriumhydroxidlösung auf pH 10 eingestellt und dreimal mit Aethylacetat extrahiert. Die Aethylacetatextrakte wurden vereinigt, mit Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Reinigung des Rohprodukts durch Flash-Chromatographie an Silicagel mit n-Hexan/Aethylacetat (4:1) als Eluierungsmittel lieferte 57 mg 2-[3(S)-Azido-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-N-tert. butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid, MS: m/e 428 [M+H]<sup>+</sup>.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 4(S)-[1(S)-Azido-2-phenyläthyl]-1,3,2-dioxathiolan-2,2-dioxid wurde wie folgt hergestellt:

40 45 175 µl (2,4 mMol) Thionylchlorid wurden zu einer Lösung von 414 mg (2 mMol) 3(S)-Azido-4-phenyl-1,2(S)-butandiol [welches wie in Beispiel 2(vi) hergestellt wurde] in 5 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben, und das durch ein Calciumchlorid-Trocknungsrohr geschützte Gemisch wurde 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Lösung wurde in einem Eisbad gekühlt, nacheinander mit 5 ml Acetonitril, 5 mg Ruthenium(II)chlorid-trihydrat, 642 mg (3 mMol) Natriummetaperjodat und 7,5 ml Wasser versetzt, und schliesslich während 1 Stunde bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Das Gemisch wurde mit 20 ml Diäthyläther und 20 ml Wasser versetzt, die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde zweimal mit Diäthyläther extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit Wasser, gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat, Filtrieren durch Diatomeenerde und Eindampfen des Filtrates wurden 518 mg 4(S)-Azido-2-phenyläthyl]-1,3,2-dioxathiolan-2,2-dioxid erhalten, MS: m/e 270 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Ueberführung von Alkoholen der Formel I in Aminosäurederivate der Formel II:

Beispiel 4

55 (A)(i) Ein Gemisch von 25,6 g (48,3 mMol) N-tert. Butyl-decahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-phthalimidobutyl]-4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid (welches wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt wurde) und 3,74 ml (96,5 mMol) Hydrazinhydrat in 145 ml Aethanol wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Toluol gelöst, und die Lösung eingedampft; dieses Prozedere wurde einmal wiederholt. Der Rückstand wurde dann in 2M Essigsäure gelöst,

und die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, und das Filtrat durch Zugabe von festem Natriumcarbonat basisch gestellt und danach zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanextrakte wurden mit Natriumchloridlösung gewaschen, filtriert und eingedampft, wobei ein brauner Festkörper erhalten wurde, welcher mit Diäthyläther angerieben wurde. So wurden 12,93 g 2-[3(S)-Amino-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-N-tert.butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid als weisser Festkörper erhalten, MS: m/e 402 [M+H]<sup>+</sup>.

(A)(ii) Eine Suspension von 26,55 g N-tert.Butyl-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-phthalimidobutyl]-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid (welches wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt wurde) in 100 ml Aethanol wurde mit 25 ml einer 30%igen Lösung von Methylamin in Aethanol 1 Stunde bei Raumtemperatur behandelt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 250 ml Aethanol gelöst, mit 250 ml einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Aethylacetat versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde zur Trockene eingedampft, und der Rückstand zwischen Aethylacetat und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, mit festem Natriumcarbonat basisch gestellt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Der Dichlormethanextrakt wurde mit Natriumchloridlösung gewaschen und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diäthyläther angerieben, und nach Filtrieren wurden so 17,48 g 2-[3(S)-Amino-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-N-tert.butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid als weisser Festkörper erhalten, MS: m/e 402 [M+H]<sup>+</sup>.

(A)(iii) Eine Lösung von 17 mg (0,04 mMol) 2-[3(S)-Azido-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-N-tert.butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid (welches wie in Beispiel 2 oder Beispiel 3 beschrieben hergestellt wurde) in 5 ml Aethanol wurde über 10 mg 10%igem Palladium auf Kohle 2 Stunden bei Raumtemperatur und ungefähr 3,4 Atmosphären Druck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und zweimal mit Aethanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate und Waschlösungen wurden eingedampft, wobei 16 mg 2-[3(S)-Amino-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-N-tert.butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid erhalten wurden, MS: m/e 402 [M+H]<sup>+</sup>.

(B) Eine Lösung von 561 mg 2-[3(S)-Amino-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-N-tert.butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid und 372 mg N-(Benzylloxycarbonyl)-L-asparagin in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde in einem Eis/Salz-Gemisch gekühlt. 189 mg Hydroxybenzotriazol, 161 mg N-Aethylmorpholin und 317 mg Dicyclohexylcarbodiimid wurden zugegeben, und das Gemisch 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde danach mit Aethylacetat verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, und der Rückstand an Silicagel mit Dichlormethan/Methanol (9:1) als Eluierungsmittel chromatographiert, wobei 434 mg 2-[3(S)-[N-(Benzylloxycarbonyl)-L-asparaginyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-N-tert.butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid in Form eines weissen Festkörpers aus Methanol/Diäthyläther erhalten wurden, MS: m/e 650 (M+H)<sup>+</sup>.

### Beispiel 5

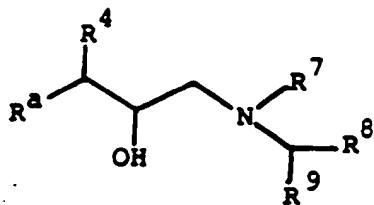
Eine Lösung von 287 mg N-(2-Chinolylcarbonyl)-L-asparagin und 401 mg 2-[3(S)-Amino-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-N-tert.butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid (welches wie in Beispiel 5 beschrieben hergestellt wurde) in 3 ml Tetrahydrofuran wurde auf -10°C abgekühlt und mit 163 mg 3-Hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on und 220 mg Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei -10°C und 16 Stunden bei 20°C gerührt, dann mit Aethylacetat verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 4 Volumenprozent Methanol in Dichlormethan als Eluierungsmittel an Silicagel chromatographiert, wobei 537 mg N-tert.Butyl-decahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-[N-(2-chinolylcarbonyl)-L-asparaginyl]amino]butyl]-N-tert.butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid als weisser Festkörper erhalten wurden, MS: m/e 671 (M+H)<sup>+</sup>.

Das als Ausgangsmaterial verwendete N-(2-Chinolylcarbonyl)-L-asparagin wurde wie folgt hergestellt:

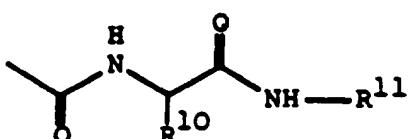
Ein Gemisch von 540 mg Chinalidinsäuresuccinimidester und 300 mg L-Asparaginmonohydrat in 2 ml Dimethylformamid wurde 96 Stunden bei 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Abdampfen entfernt, wobei ein weisser Festkörper erhalten wurde. Dieser Festkörper wurde in 10 ml Dichlormethan kräftig gerührt, abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Auf diese Weise wurden 431 mg N-(2-Chinolylcarbonyl)-L-asparagin als weisser Festkörper erhalten, MS: m/e 288 (M+H)<sup>+</sup>.

### **Patentansprüche**

#### 1. Alkohole der allgemeinen Formel



10 worin R<sup>a</sup> Azido oder Phthaliimid, R<sup>4</sup> Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder Aralkyl und R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> zusammen eine Trimethylen- oder Tetramethylengruppe bedeuten, welche gegebenenfalls durch Hydroxy, Alkoxy carbonyl-amino oder Acylamino substituiert ist oder in welcher eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -NH-, -N(Alkoxy carbonyl)-, -N(Acyl)- oder -S- ersetzt ist oder welche einen anellierten Cycloalkan-, aromatischen oder heteroaromatischen Ring trägt, und R<sup>9</sup> Alkoxy carbonyl, Monoalkylcarbamoyl, Monoaralkylcarbamoyl, Monoarylcarbamoyl oder eine Gruppe der Formel



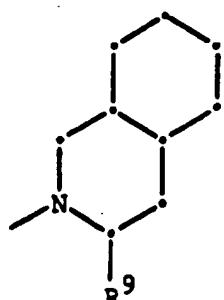
bedeutet, in welcher  $B^{10}$  und  $B^{11}$  je Alkyl bedeuten.

2. Alkohole gemäss Anspruch 1, worin R<sup>a</sup> Phthalimido bedeutet.

25 3. Alkohole gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R<sup>4</sup> Aralkyl bedeutet.

4. Alkohole gemäss einem der Ansprüche 1-3, worin R<sup>4</sup> Benzyl bedeutet.

5. Alkohole gemäss einem der Ansprüche 1-4, worin -N(R<sup>7</sup>)-CH(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) eine Gruppe der Formel



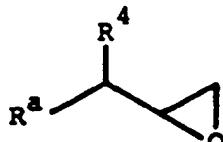
45 6. Alkohole gemäss Anspruch 5, worin R<sup>9</sup> tert. Butylcarbamoyl bedeutet.

7. Alkohole gemäss einem der Ansprüche 1-5, worin R<sup>a</sup> Phthalimido, R<sup>4</sup> Benzyl und -N(R<sup>7</sup>)-CH(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) eine Gruppe der in Anspruch 5 angegebenen Formel bedeuten, in welcher R<sup>9</sup> tert. Butylcarbamoyl bedeutet.

50 8. N-tert. Butyl-decahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-phthalimidobutyl]- (4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid.

9. 2-[3(S)-Azido-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-N-tert.butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid.

10. Epoxide der allgemeinen Formel



III

worin  $R^a$  Azido oder Phthalimido, und  $R^4$  Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder Aralkyl bedeuten, wobei falls  $R^4$  Hexyl ist,  $R^a$  nicht Azido und falls  $R^4$  Isobutyl,  $R^a$  nicht Phthalimido sein soll.

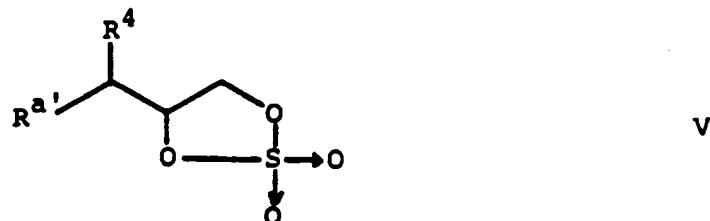
11. 2(S)-[2-Phenyl-1(S)-phthalimidoäthyl]oxiran.

5

12. 2(S)-[1(S)-Azido-2-phenyläthyl]oxiran.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel

10



worin  $R^a'$  Azido und  $R^4$  Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder Aralkyl bedeuten.

14. 4(S)-[1(S)-Azido-2-phenyläthyl]-1,3,2-dioxothiolan-2,2-dioxid.

20

15. Verfahren zur Herstellung von Alkoholen gemäss einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, dass man

(a) ein Epoxid der allgemeinen Formel

25



30

worin  $R^a$  und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

35

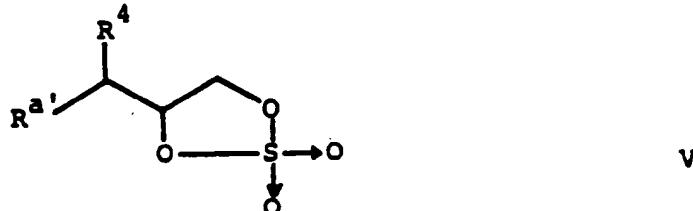


40

worin  $R^7$ ,  $R^8$  und  $R^9$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt, oder

(b) zur Herstellung eines Alkohols der Formel I, worin  $R^a$  Azido bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel

45



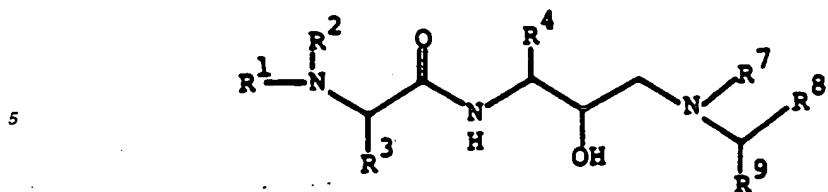
50

worin  $R^a'$  Azido bedeutet und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt,

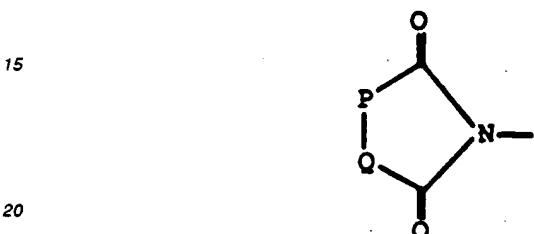
mit einer Verbindung der obigen Formel IV umsetzt.

55

16. Verwendung der Alkohole gemäss einem der Ansprüche 1-9 zur Herstellung von Aminosäurederivaten der allgemeinen Formel



10 worin R<sup>1</sup> Alkoxy carbonyl, Aralkoxy carbonyl, Alkanoyl, Cycloalkyl carbonyl, Aralkanoyl, Aroyl, Heterocyclyl carbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Monoaralkyl carbamoyl, Cinnamoyl oder  $\alpha$ -Aralkoxy carbonyl amino alkanoyl und R<sup>2</sup> Wasserstoff oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, eine cyclische Imidgruppe der Formel



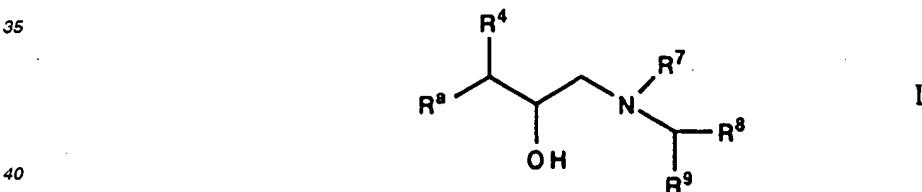
25 in welcher P und Q zusammen ein aromatisches System bedeuten, und R<sup>3</sup> Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heterocyclyl alkyl, Cyanoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Carbamoylalkyl oder Alkoxy carbonylalkyl bedeuten und R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

26 17. Verwendung gemäss Anspruch 16 von N-tert.Butyl-decahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-phthalimidobutyl]-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid zur Herstellung von N-tert.Butyl-decahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-[[N-(2-chinolyl carbonyl)-L-asparaginyl]amino]butyl]-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid.

30

### Claims

31 1. Alcohols of the general formula



45 wherein R<sup>8</sup> represents azido or phthalimido, R<sup>4</sup> represents alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl or aralkyl and R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> together represent a trimethylene or tetramethylene group which is optionally substituted by hydroxy, alkoxy carbonyl amino or acyl amino or in which one -CH<sub>2</sub>- group is replaced by -NH-, -N(alkoxycarbonyl)-, -N(acyl)- or -S- or which carried a fused cycloalkane, aromatic or heteroaromatic ring and R<sup>9</sup> represents alkoxy carbonyl, monoalkyl carbamoyl, monoaralkyl carbamoyl, monoaryl carbamoyl or a group of the formula



in which R<sup>10</sup> and R<sup>11</sup> each represent alkyl.

55 2. Alcohols according to claim 1, wherein R<sup>8</sup> represents phthalimido.

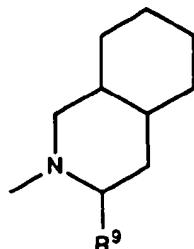
3. Alcohols according to claim 1 or 2, wherein R<sup>4</sup> represents aralkyl.

4. Alcohols according to any one of claims 1-3, wherein R<sup>4</sup> represents benzyl.

5. Alcohols according to any one of claims 1 to 4, wherein -N(R<sup>7</sup>)-CH(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) represents a group of the formula

5

10



in which R<sup>9</sup> represents monoalkylcarbamoyl.

15 6. Alcohols according to claim 5, wherein R<sup>9</sup> represents tert.butylcarbamoyl.

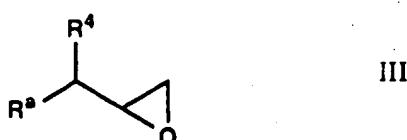
7. Alcohols according to any one of claims 1-5, wherein R<sup>a</sup> represents phthalimido, R<sup>4</sup> represents benzyl and -N(R<sup>7</sup>)-CH(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) represents a group of the formula given in claim 5 in which R<sup>9</sup> represents tert.butylcarbamoyl.

20 8. N-tert.Butyl-decahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-phthalimidobutyl]-(4aS,8aS)-isoquinoline-3(S)-carboxamide.

9. 2-[3(S)-Azido-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-N-tert.butyl-decahydro-(4aS,8aS)-isoquinoline-3(S)-carboxamide.

25 10. Epoxides of the general formula

30



wherein R<sup>a</sup> represents azido or phthalimido and R<sup>4</sup> represents alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl or aralkyl, with the proviso that R<sup>a</sup> is not azido when R<sup>4</sup> is hexyl and R<sup>a</sup> is not phthalimido when R<sup>4</sup> is isobutyl.

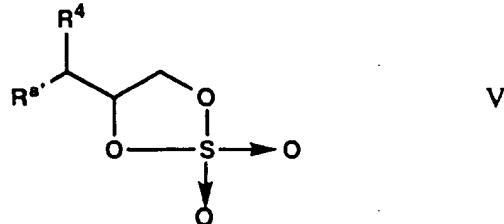
35 11. 2(S)-[2-Phenyl-1(S)-phthalimidooethyl]oxirane.

12. 2(S)-[1(S)-Azido-2-phenylethyl]oxirane.

13. Compounds of the general formula

40

45



wherein R<sup>a'</sup> represents azido and R<sup>4</sup> represents alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl or aralkyl.

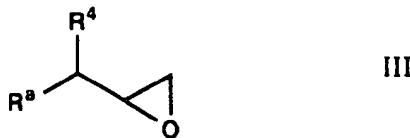
50 14. 4(S)-[1(S)-Azido-2-phenylethyl]-1,3,2-dioxothiolane 2,2-dioxide.

15. A process for the manufacture of alcohols according to any one of claims 1-9, characterized by

55

(a) reacting an epoxide of the general formula

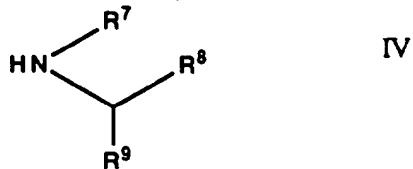
5



III

wherein R<sup>8</sup> and R<sup>4</sup> have the significance given in claim 1, with a compound of the general formula

10



IV

15

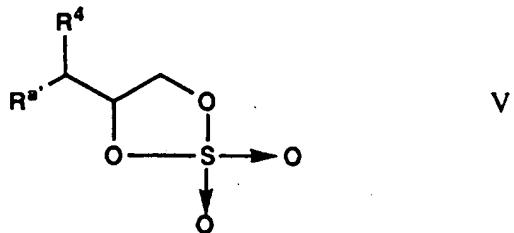
wherein R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> have the significance given in claim 1,

or

20

(b) for the manufacture of an alcohol of formula I in which R<sup>a</sup> represents azido, reacting a compound of the general formula

25



V

30

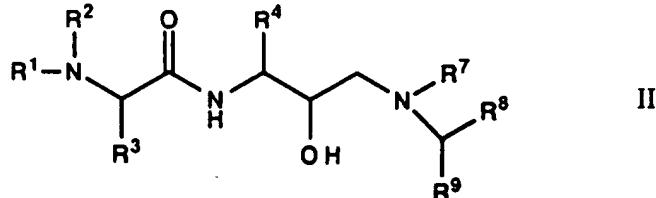
wherein R<sup>a'</sup> represents azido and R<sup>4</sup> has the significance given above,

35

with a compound of formula IV above.

16. The use of the alcohols according to any one of claims 1-9 for the manufacture of amino acid derivatives of the general formula

40

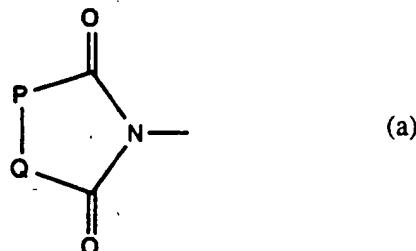


II

45

wherein R<sup>1</sup> represents alkoxy carbonyl, aralkoxy carbonyl, alkanoyl, cycloalkyl carbonyl, aralkanoyl, aroyl, heterocyclic carbonyl, alkylsulphonyl, arylsulphonyl, monoaralkyl carbamoyl, cinnamoyl or  $\alpha$ -aralkoxy carbonyl amino alkanoyl and R<sup>2</sup> represents hydrogen or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached represent a cyclic imide group of the formula

50



(a)

55

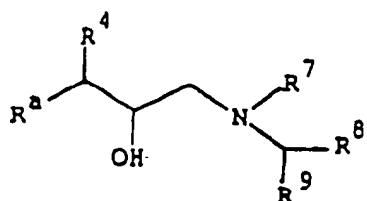
in which P and Q together represent an aromatic system, and R<sup>3</sup> represents alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, hete-

rocyclalkyl, cyanoalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulphinylalkyl, carbamoylalkyl or alkoxy carbonylalkyl and R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> have the significance given in claim 1.

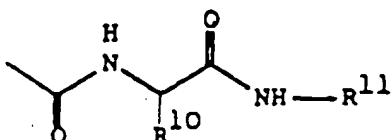
5 17. The use according to claim 16 of N-tert.butyldecahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-phthalimidobutyl]-(4aS, 8aS)-isoquinoline-3(S)-carboxamide for the manufacture of N-tert.butyl-decahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3 (S)-[[N-(2-quinolylcarbonyl)-L-asparaginyl]amino]butyl]-(4aS,8aS)-isoquinoline-3(S)-carboxamide.

10 Revendications

1. Alcools de formule générale



20 dans laquelle R<sup>a</sup> représente le groupe azido ou phtalimido, R<sup>4</sup> représente un groupe alkyle, cycloalkyle, cycloalkylkyle, aryle ou aralkyle, et R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent ensemble un groupe triméthylène ou tétraméthylène qui est éventuellement substitué par un groupe hydroxy, alkoxy carbonylamino ou acylamino, ou dans lequel un groupe -CH<sub>2</sub>- est remplacé par -NH-, par un groupe -N(alcoxy carbonyl)-, -N(acyl)- ou par -S-, ou qui porte un cycle cycloalcané, aromatique ou hétéroaromatique soudé, et R<sup>9</sup> représente un groupe alcoxy carbonyle, monoalkylcarbamoyle, monoaralkylcarbamoyle, monoarylcarbamoyle ou un groupe de formule



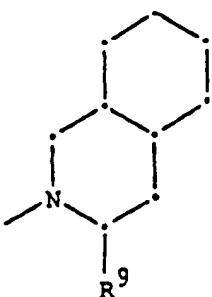
dans laquelle R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentent chacun un groupe alkyle.

35 2. Alcools selon la revendication 1, dans lesquels R<sup>a</sup> représente le groupe phtalimido.

3. Alcools selon la revendication 1 ou 2, dans lesquels R<sup>4</sup> représente un groupe aralkyle.

4. Alcools selon l'une des revendications 1 à 3, dans lesquels R<sup>4</sup> représente le groupe benzyle.

40 5. Alcools selon l'une des revendications 1 à 4, dans lesquels -N(R<sup>7</sup>)-CH(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) représente un groupe de formule



dans laquelle R<sup>9</sup> représente un groupe monoalkylcarbamoyle.

55 6. Alcools selon la revendication 5, dans lesquels R<sup>9</sup> représente le groupe tert-butylcarbamoyle.

7. Alcools selon l'une des revendications 1 à 5, dans lesquels R<sup>a</sup> représente le groupe phtalimido, R<sup>4</sup> représente le groupe benzyle et -N(R<sup>7</sup>)-CH(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) représente un groupe de formule indiquée dans la revendication 5, dans

lequel R<sup>9</sup> représente le groupe tert-butylcarbamoyle.

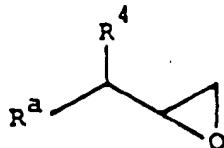
8. N-tert-butyl-décahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phényl-3(S)-phtalimidobutyl]-(4aS,8aS)-isoquinoléine-3(S)-carboxamide.

5

9. 2-[3(S)-azido-2(R)-hydroxy-4-phénylbutyl]-N-tert-butyl-décahydro-(4aS,8aS)-isoquinoléine-3(S)-carboxamide.

10. Epoxydes de formule générale

10



III

15

dans laquelle R<sup>a</sup> représente le groupe azido ou phtalimido, et R<sup>4</sup> représente un groupe alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle ou aralkyle, lorsque R<sup>4</sup> est le groupe hexyle R<sup>a</sup> ne pouvant pas être le groupe azido, et lorsque R<sup>4</sup> est le groupe isobutyle R<sup>a</sup> ne pouvant pas être le groupe phtalimido.

20

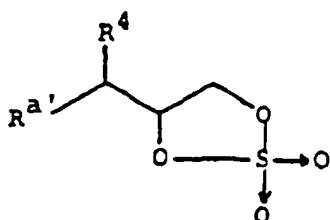
11. 2(S)-[2-phényl-1(S)-phtalimidoéthyl]oxiranne.

12. 2(S)-[1(S)-azido-2-phényléthyl]oxiranne.

25

13. Composés de formule générale

30



V

dans laquelle R<sup>a</sup>' représente le groupe azido et R<sup>4</sup> représente un groupe alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle ou aralkyle.

35

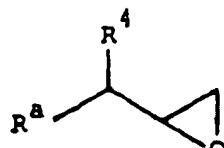
14. 2,2-dioxyde de 4(S)-[1(S)-azido-2-phényléthyl]-1,3,2-dioxothiolanne.

15. Procédé pour la préparation d'alcools selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que

40

(a) on fait réagir un époxide de formule générale

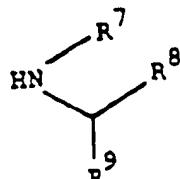
45



III

dans laquelle R<sup>a</sup> et R<sup>4</sup> ont les significations données dans la revendication 1, avec un composé de formule générale

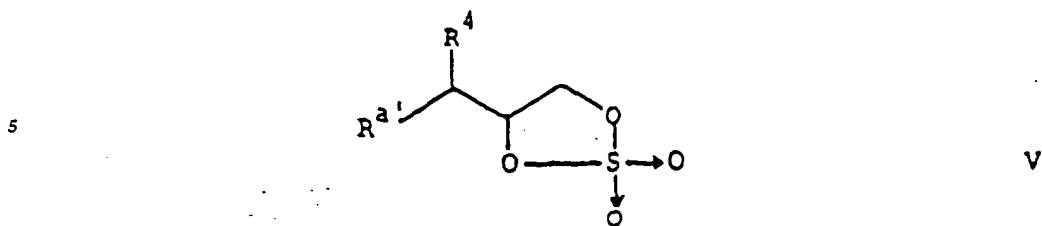
50



IV

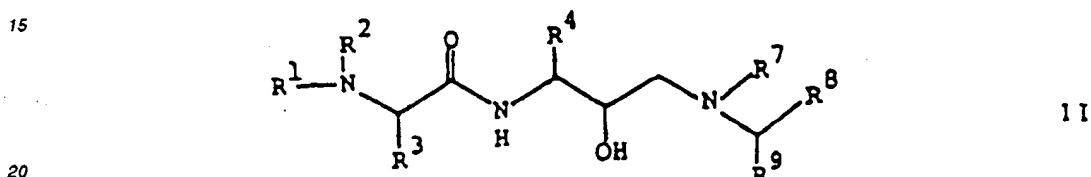
55

dans laquelle R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> ont les significations données dans la revendication 1, ou  
(b) pour la préparation d'un alcool de formule I dans lequel R<sup>a</sup> représente le groupe azido, on fait réagir un composé de formule générale

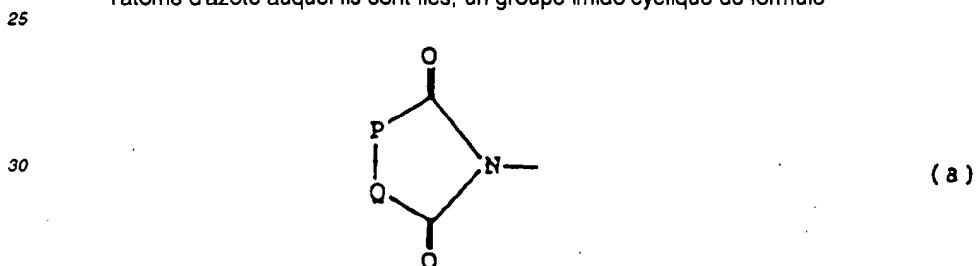


10 dans laquelle R<sup>a</sup> représente le groupe azido et R<sup>4</sup> a la signification donnée dans la revendication 1, avec un composé de formule IV ci-dessus.

15 16. Utilisation des alcools selon l'une des revendications 1 à 9, pour la préparation de dérivés d'aminoacides de formule générale



25 dans laquelle R<sup>1</sup> représente un groupe alcoxycarbonyle, aralcoxycarbonyle, alcanoyle, cycloalkylcarbonyle, aralcanoyle, aroyle, hétérocyclylcarbonyle, alkylsulfonyle, arylsulfonyle, monoaralkylcarbamoyle, cinnamoyle ou  $\alpha$ -aralcoxycarbonylaminoalcanoyle, et R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène, ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un groupe imido cyclique de formule



35 dans laquelle P et Q représentent ensemble un système aromatique, et R<sup>3</sup> représente un groupe alkyle, cycloalkyle, aryle, aralkyle, hétérocyclylalkyle, cyanoalkyle, alkylthioalkyle, alkylsulfinylalkyle, carbamoylalkyle ou alcoxycarbonylalkyle, et R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> ont les significations données dans la revendication 1.

40 17. Utilisation selon la revendication 16 du N-tert-butyl-décahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phényl-3(S)-phtalimidobutyl]- (4aS,8aS)-isoquinoléine-3(S)-carboxamide pour la préparation du N-tert-butyl-décahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phényl-3(S)-[[N-(2-quinolylcarbonyl)-L-asparaginyl]amino]butyl]- (4aS,8aS)-isoquinoléine-3(S)-carboxamide.

45

50

55